SEP 18 19

Über die Beziehungen zwischen Sauerstoffverbrauch und Tätigkeit des Froschherzens

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der hohen medizinischen Fakultät
der Ruprecht-Karls-Universität
zu Heidelberg

vorgelegt von

Wilhelm Bodenheimer

Mit einer Figur und zwei Kurven

Leipzig
Verlag von F. C. W. Vogel
1916

(Sonderabdruck aus dem »Archiv für Experimentelle Pathologie und Pharmakologie«, 80. Band, 2. Heft)

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153719_0031

Über die Beziehungen zwischen Sauerstoffverbrauch und Tätigkeit des Froschherzens

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der hohen medizinischen Fakultät
der Ruprecht-Karls-Universität
zu Heidelberg

vorgelegt von

Wilhelm Bodenheimer

Mit einer Figur und zwei Kurven

Leipzig
Verlag von F. C. W. Vogel
1916

(Sonderabdruck aus dem »Archiv für Experimentelle Pathologie und Pharmakologie«, 80. Band, 2. Heft)

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der Universität Heidelberg

Dekan: Prof. Dr. Wilms

Referent: Geh. Rat Gottlieb

1914

1867 hat L. Hermann[1]) nachgewiesen, daß die Tätigkeit des Muskels auch ohne O_2-Aufnahme und ohne die Gegenwart freien Sauerstoffes in dem Gewebe möglich ist; er konnte zeigen, daß in reiner Wasserstoff- oder Stickstoffatmosphäre die Erregbarkeit und Arbeitsfähigkeit eines herausgeschnittenen Froschmuskels nur langsam abnahm, und daß das aus Muskelschnee gewonnene Gas keinen auspumpbaren Sauerstoff enthielt. Es kann wohl kaum ein Zweifel sein, daß die außerordentlich sorgfältigen Experimente auch heute in ihren Schlußfolgerungen noch Gültigkeit besitzen. Sie weisen darauf hin, daß zwischen der O_2-Aufnahme des durchbluteten Muskels und den zur Tätigkeit führenden Prozessen eine Reihe von Zwischenstufen existieren, die der Zelle eine — natürlich nur beschränkte — Unabhängigkeit von der O_2-Aufnahme sichern.

Die Beobachtungen Hermanns blieben lange vereinzelt; bis Geppert[2]) 1889 fand, daß der Wirkungsmodus der Blausäure sich bis auf Einzelheiten mit den bei Sauerstoffmangel beobachteten Erscheinungen deckte. Dies macht auch beim Warmblüter die Unabhängigkeit der Muskeltätigkeit von der direkten Sauerstoffaufnahme

1) L. Hermann, Unters. über d. Stoffw. d. Muskeln, ausgehend vom Gaswechsel derselben. Berlin 1867.

2) J. Geppert, Über das Wesen d. Blausäurewirkung. Zeitschr. f. klin. Medizin XV, S. 209 und 306.

sehr wahrscheinlich. Beobachtete er doch an Kaninchen, Katzen und Hunden, daß während der Blausäurevergiftung trotz heftigster Muskelkrämpfe die Sauerstoffaufnahme wesentlich geringer war, als beim normalen, tetanisierten Tier, oft sogar geringer, als beim normalen, nicht tetanisierten.

Nach diesen physiologischen und pharmakologischen Beobachtungen darf man also die Fähigkeit, den Sauerstoff zu binden, als eine von der Tätigkeit in hohem Grade unabhängige und durch Blausäure für sich lähmbare Eigenschaft des Muskels betrachten[1]).

Deswegen mußte es überraschen, daß am überlebenden Warmblüterherzen in der Zyankalivergiftung keine stärkere Abnahme des Sauerstoffverbrauchs als der Tätigkeit zu beobachten war (Rohde und Ogawa[2]), sondern gerade umgekehrt die Tätigkeit stärker sank, als die Sauerstoffaufnahme (ganz analog der Wirkung der Narkotika). Das widersprach dem Geppertschen Befund am Skelettmuskel desselben Tieres, das widersprach aber auch den kurz danach (1912) mitgeteilten Beobachtungen Weizsäckers[3]) am Froschherzen; denn Weizsäcker fand an diesem, dem Warmblüterherzen doch sonst im allgemeinen analogen Organ, daß bei Zyankalizusatz zur Nährlösung (Blutmischung) eine Einschränkung der Sauerstoffaufnahme nicht von einer wesentlichen Verkleineruug der Tätigkeit begleitet war.

Worauf beruhte dieser paradoxe Befund am Warmblüterherzen? Seine Aufklärung schien wichtig; denn er konnte auf prinzipiellen Differenzen im Energiewechsel der verschiedenen Muskelarten beruhen, er konnte aber auch nur auf die Differenz der benützten Methoden zurückführbar sein. A priori ließ sich zwischen diesen beiden Möglichkeiten eine Entscheidung nicht treffen. Denn die beiden angewandten Methoden zur Bestimmung des Sauerstoffverbrauchs und der Tätigkeit am Kalt- und Warmblüterherzen unterscheiden sich in vielen Punkten prinzipiell voneinander. Während das überlebende Katzenherz in den Versuchen von Rohde und Ogawa mit sauerstoffgesättigter, stets von CO_2 befreiter Ringer-

1) Es wird gut sein, zwischen O_2-Aufnahme und Oxydation scharf zu unterscheiden; was bisher festgestellt ist, bezieht sich nur auf die Aufnahme von O_2, nicht auf eine Verwendung zu oxydativen Spaltungen. In welchem Verhältnis diese aber zu den mechanischen Vorgängen stehen, die sich im Muskel abspielen, läßt sich direkt überhaupt nicht aus der Größe des aufgenommenen Sauerstoffs ersehen; dazu wäre eine gleichzeitige Bestimmung der Wärmebildung nötig. Aus beiden Reihen ließen sich erst Schlüsse in dieser Richtung ziehen.

2) Rohde und Ogawa, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 69, 1912.

3) Weizsäcker, Pflügers Arch. Bd. 147, 1912.

lösung unter gleichmäßigem Druck durchströmt wurde, wurde beim Froschherzen (Weizsäcker) eine zweifellos in mancher Beziehung physiologischere Blutmischung verwendet; doch erscheint es andererseits als ein Nachteil, daß man dadurch das System um mehrere Unbekannte vermehrt. Die roten Blutkörperchen verändern z. B. die Giftigkeit einer Zyankalilösung, ihr Sauerstoffgehalt bleibt aus methodischen Gründen nicht gleich, die O_2-Spannung nimmt dauernd ab, die CO_2-Spannung zu, alles Momente, deren Einfluß sich im konkreten Fall nicht ohne weiteres übersehen läßt. Weiter war auch die Tätigkeitsmessung eine verschiedene: am Warmblüterherzen wurde die Druckentwicklung isometrischer Kontraktionen in Beziehung zum Sauerstoffverbrauch gesetzt, von der wenigstens in der Norm eine annähernde Proportionalität bekannt ist, am Froschherzen dagegen wurde an einem Quecksilbermanometer äußere Arbeit gemessen, deren Beziehung zur gleichzeitig möglichen Druckleistung isometrischer Kontraktion noch nicht genügend bekannt ist, um einen Vergleich beider Untersuchungsreihen zu erlauben; auch ist es unbekannt, wie sich die Arbeitsleistung in der Norm bei sinkender Sauerstoffzufuhr verhält, und umgekehrt, wie sich bei sinkender Arbeit die Größe des Sauerstoffverbrauchs gestaltet.

Man hätte noch an die bedeutenden Temperaturdifferenzen, unter denen die Stoffwechselvorgänge am Warm- und Kaltblüterherzen vor sich gehen, als Ursache für die Verschiedenheit der Zyankaliwirkung in beiden Fällen denken können, wenn nicht Geppert seine Beobachtungen an Warmblütern angestellt hätte.

Man sieht, wenn auch keiner der erwähnten Punkte die Differenz der experimentellen Resultate ohne weiteres verständlich machen kann, so waren doch genügend große methodische Differenzen vorhanden, um zunächst diese als Ursache der entgegengesetzten Beobachtungsresultate in Betracht zu ziehen, bevor man aus der paradoxen Zyankaliwirkung am Warmblüterherzen auf eine diesem eigene Form des Energiewechsels schließen durfte. Es schien daher geboten, zunächst einmal am Froschherzen eine Methode auszuarbeiten, die es erlauben würde, die Beobachtungsreihen mit denen am Warmblüterherzen wirklich einwandsfrei zu vergleichen.

Allerdings schienen dazu die Vorbedingungen nicht ganz leicht zu erfüllen, denn es mußte Ringerlösung als Nährflüssigkeit verwendet und diese dauernd ventiliert werden; ferner mußte als Tätigkeitsform die isometrische Kontraktion, wie sie am Warmblüterherzen zum Vergleich mit dem O_2-Verbrauch diente, zur Messung gelangen,

was wieder voraussetzte, daß die Versorgung des Herzens mit Nährlösung unabhängig von seiner Tätigkeit erfolgte.

Nach Überwindung mannigfacher Schwierigkeiten gelang es, eine brauchbare Methode auszuarbeiten, und es sollen im folgenden die physiologischen und pharmakologischen Resultate dieser Untersuchungen mitgeteilt werden, die ich auf Veranlassung und mit Unterstützung von Herrn Privatdozent Dr. E. Rohde ausgeführt habe.

Methodik.

Der Gedanke, von dem aus der Apparat konstruiert ist, ist folgender: Das Froschherz wird von Ringerscher Flüssigkeit, unabhängig von seiner Tätigkeit, durchströmt. Die Ringerlösung wird dauernd durch Luft ventiliert und durch diese selbst in Zirkulation gebracht; dabei wird an der Volumabnahme der Ventilationsluft die Größe des Sauerstoffverbrauchs gemessen.

Die Tätigkeitsmessung erfolgt von außen mittels eines Tonometers.

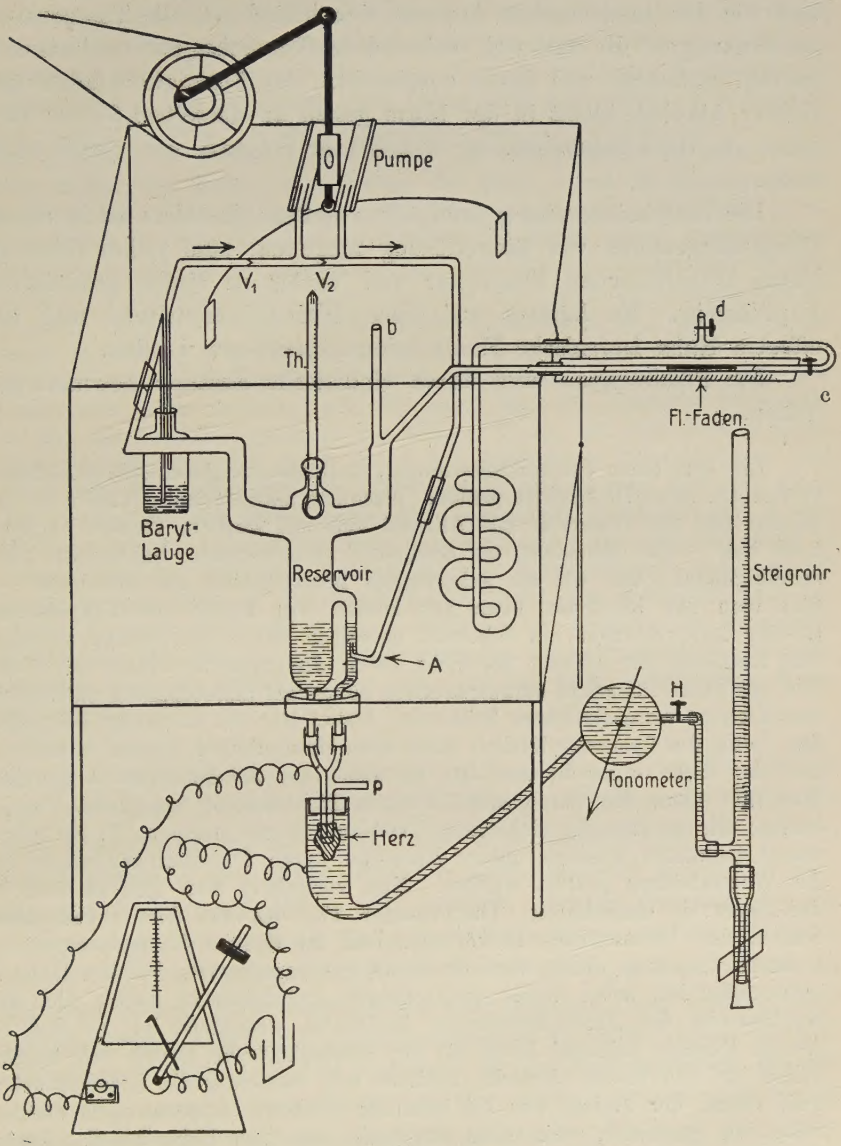
Im einzelnen hatte der Apparat folgende Form: Aus dem Reservoir (siehe Figur) fließt Ringerlösung durch das eine Rohr einer Doppelkanüle in das Froschherz, steigt in der anderen Röhre wieder in die Höhe und wird an der Stelle *A* durch einen kontinuierlichen Luftstrom wieder ins Reservoir zurückgehoben; dadurch zirkuliert die Flüssigkeit dauernd durch das Herz, führt ihm Sauerstoff zu und wird selbst dauernd wieder mit Luft gesättigt.

Der Luftstrom wird durch eine Pumpenvorrichtung erzeugt, die aus zwei endständig geschlossenen Gummischläuchen, zwei Ventilen (V_1, V_2) und einer Metallplatte besteht, die abwechselnd den einen und den anderen Gummischlauch komprimiert. Die Metallplatte wird durch einen an einem Rad exzentrisch laufenden Hebel bewegt. Dadurch wird die Luft in dem Röhrensystem sowohl in einer Richtung getrieben, als auch erreicht, daß während des Pumpens so gut wie keine Volumänderung des Systems erfolgt.

Die Luft zirkuliert in einem geschlossenen Röhrensystem, das in ein großes Wasserbad eingesenkt ist, passiert dabei einmal die Ringerlösung bei *A* und dann eine kleine Barytwaschflasche, wo die entstandene CO_2 abgegeben wird.

Wenn das Herz Sauerstoff aus der Ringerlösung verzehrt, wird dieser durch die Luft neu gesättigt, und es vermindert sich das Luftvolumen um die verbrauchte Menge. Diese Größe kann abgelesen werden an einem kleinen Flüssigkeitsfaden, der in einer seitenständigen Kapillarröhre sich befindet und bei Volumverminderung hinein-

gezogen wird; seine Verschiebung kann an einer Millimeterskala abgelesen werden.



Figur.

Das Volumen der im Apparat befindlichen Luft ist, abgesehen von einem O_2-Verbrauch im System, abhängig von Temperatur und

Barometerstand. Um eine Störung durch diese beiden Faktoren auszuschalten, ist ein größeres, endständig geschlossenes Schlangenrohr an die andere Seite der Kapillarröhre angefügt, das, im selben Wasserbad wie der ganze andere Apparat sich befindend, alle Temperaturschwankungen, die natürlich während des Versuches nur minimal sein dürfen, mitmacht und damit ausgleicht. Der Flüssigkeitsfaden (gefärbter Alkohol) bleibt in der Norm genau an derselben Stelle; verzehrt ein Herz Sauerstoff, so wandert er langsam von rechts nach links.

Die Tätigkeitsmessung erfolgt von außen; das Herz ist in einem Plethysmographen von Ringerlösung umgeben, eine Röhre führt zu einem Hürthleschen Tonometer und weiter zu einem graduierten Kapillarrohr. Es können auf diese Weise isometrische und bei offenem Hahn isotonische Kontraktionen gemessen werden.

Die Pulsfrequenz wird durch elektrische Reizung konstant gehalten.

Ehe man einen Versuch unternimmt, muß man das geschlossene Röhrensystem auf seine Dichtigkeit prüfen. Nachdem man Formalindämpfe durchgeleitet und das Reservoir mit Alkohol und mit sterilem Wasser nachgespült hat — dies geschieht, um Sauerstoff absorbierende, bakterielle Verunreinigungen, wie wir sie gelegentlich beobachteten, zu vermeiden —, füllt man das Reservoir etwa zur Hälfte (vgl. Figur) mit Ringerscher Lösung und verbindet die Schenkel desselben durch ein kleines U-Rohr. Das Einfüllen der Lösung geschieht durch Ansaugen an einem bei *b* an dem aus dem Wasserbad herausragenden Seitenrohr angebrachten und durch eine Klemme verschließbaren Schlauch. Dabei ist, wie überhaupt bei jeder das Volum des Systems plötzlich ändernden Manipulation, darauf zu achten, daß der Hahn *c* geschlossen ist, da sonst der Alkoholfaden *fl* zerreist. Man läßt dann die durch einen kleinen Elektromotor betriebene Pumpe laufen; wir mußten die elektrische Triebkraft hierzu nehmen, da bei einer zuerst benutzten Turbine unsere Versuche durch Druckschwankungen in der Wasserleitung gestört wurden. Nun versichert man sich an dem in das Reservoir eingeführten Thermometer *Th*, das aus dem abgedeckten Kasten des Wasserbades hervorragt, daß im System Zimmertemperatur herrscht. Alsdann öffnet man den Hahn *c*, vorausgesetzt, daß der Hahn *d* schon offen ist, sorgt durch entsprechende Unterstützung dafür, daß das Kapillarrohr des Flüssigkeitsfadens horizontal eingestellt ist, so daß in diesem Moment keinerlei Kraft als der atmosphärische Druck von beiden Seiten auf den Faden einwirkt, schließt nun vorsichtig die Klemme bei *b* und, sobald der Faden, was bei intaktem (dichtem) Apparat nach einigen Sekunden geschieht, sich ruhig eingestellt hat, den Hahn bei *d*. Durch Regulierung an den Schrauben, die die beiden Schläuche an den Kolben der Pumpe herandrücken, kann man die Luftzirkulation in dem System derart regeln, daß an dem Flüssigkeitsfaden die durch die Kolbenstöße verursachten Schwankungen der Pumpe höchstens 1—2 mm betragen.

Während nun das Herz präpariert und eingebunden wurde, aber jedesmal mindestens 10 Minuten, wird der Apparat auf seine Dichtigkeit beobachtet, d. h. der Flüssigkeitsfaden darf sich nicht verschieben. Vor einer Versuchsreihe verlangten wir jedesmal, daß der Flüssigkeitsfaden mindestens einen Tag bei in Gang gesetztem Apparat an derselben Stelle blieb. (Auch bei einer jetzt neu angefertigten Kopie dieses Apparates — November 1915 — gelang es bald, dies zu erreichen und einen einwandfreien Normalversuch auszuführen.) Das Froschherz wird nun an eine doppelläufige Metallkanüle mit ausgeschaltetem Vorhof eingebunden, und die Metallkanüle an Stelle des U-Röhrchens gesetzt. Auch hierbei ist wieder darauf zu achten, daß man vorher den Hahn *c* geschlossen, den Hahn *d* und die Klemme bei *b* geöffnet hat. Das kleine Seitenrohr der Metallkanüle, das dazu dient, Injektionen in den Kreislauf zu bringen, ist durch einen abgeklemmten Schlauch verschlossen. Alsdann stülpt man den mit Ringerscher Lösung gefüllten Plethysmographen über das Herz. Er wird durch einen Gummistopfen, durch den die Kanüle hindurchgeschoben ist, gehalten. Der Hahn *H* jenseits des Tonometers ist hierbei geöffnet. Die Flüssigkeit in dem Steigrohr wird durch Heben oder Senken desselben oder durch Ablassen aus ihrem unteren Ende nur wenig über die Herzhöhe eingestellt, so daß ein möglichst geringer diastolischer Druck auf dem Herzen lastet. Nun schaltet man die durch einen Induktionsstrom hervorgerufene und durch ein Metronom geregelte Reizung ein, indem man das eine Ende des Drahtes an der Metallkanüle und das andere Ende an eine in den Plethysmographen eingeschmolzene Öse einhängt. Bei offenem Hahn *H* können nun im Steigrohr die isotonischen Kontraktionen gemessen bei geschlossenem Hahn *H* die isometrischen durch das Tonometer auf berußtes Kurvenpapier aufgezeichnet werden. Die Messung des Sauerstoffverbrauches läßt sich an dem Hereinrücken des Flüssigkeitsfadens erkennen, nachdem man die Öffnungen *b*, *c* und *d* in der oben angegebenen Weise versorgt hat.

Die geschilderte Anordnung hat sich uns im ganzen für die von uns verfolgten Zwecke bewährt; allerdings erfordet die Kontrolle aller Einzelheiten bei der außerordentlichen Kleinheit der zu messenden Gasmengen eine große Sorgfalt. Die häufigste Fehlerquelle, die uns die Versuche störte oder verdarb, war die Undichtigkeit der Herzen, auch aus anderen als grobmechanischen Ursachen. Zulässig ist nur ein ganz geringer Grad von Undichtigkeit, dessen Einfluß auf die O_2-Messung berücksichtigt werden konnte. Eine Undichtigkeit des Herzens macht sich sofort bemerkbar an dem Sinken des diastolischen Druckes; falls es andauert, ist das Herz natürlich für den weiteren Versuch unbrauchbar. In den meisten Fällen aber ist die Undichtigkeit nur im Beginn der Versuche vorhanden, und der weitere Durchtritt von Flüssigkeit sistiert bald, der diastolische Druck bleibt gleich. Dabei hat die Erfahrung gelehrt, daß man am besten mit möglichst geringem diastolischen Druck beginnt.

Der Einfluß einer geringen Undichtigkeit auf den Sauerstoffverbrauch besteht in einer scheinbaren Vermehrung des Sauerstoffverbrauchs. Dieser Fehler kann aber korrigiert werden, wenn man weiß, wie groß die Volumverschiebung der am Tonometer beobachteten diastolischen Drucksenkung ist.

Den umgekehrten Einfluß hat natürlich eine Steigerung des diastolischen Druckes.

Experimentelle Resultate.

Die Fragestellung für die ersten Experimente war nach dem in der Einleitung Gesagten folgende: Wie verhält sich die Größe der vom Froschherzen aufgenommenen Menge Sauerstoff zur gleichzeitig beobachteten Druckleistung isometrischer Kontraktionen? Gilt auch hier wie beim Säugetierherz eine annähernd einfache Proportion in gewissen Grenzen des Anfangsdruckes und der spontanen Tätigkeitsunterschiede?

Diese Frage nach den physiologischen Verhältnissen mußte zuerst geklärt sein, bevor an die eigentliche, das Ziel unserer Untersuchung bildende Analyse der Zyankaliwirkung gedacht werden konnte.

Da die Pulszahl bei dem Froschherz-Präparate in unser Belieben gestellt ist infolge der elektrischen Reizung, unter der wir den isolierten Ventrikel hielten, so konnte die Frage nach der Beziehung der Druckleistung zum Sauerstoffverbrauch in zwei getrennten Versuchsreihen durchgeführt werden. In der ersten hielten wir dauernd die gleiche Pulszahl ein und verglichen die langsam erfolgende spontane Abnahme der Druckleistung mit dem Sauerstoffverbrauch, in der zweiten Versuchsreihe variierten wir die Pulsfrequenz systematisch, indem wir in Perioden von 10—20 Minuten Dauer verschiedener Pulsfrequenz aufeinander folgen ließen.

I. Versuchsreihe: Spontane Abnahme der Druckleistung bei gleicher Pulszahl.

Aus einer ganzen Anzahl von Experimenten ging mit ziemlicher Sicherheit hervor, daß mit sinkender Druckleistung auch der Sauerstoffverbrauch sinkt, und zwar fanden wir bei einer Anzahl von Experimenten — wenigstens für die ersten Perioden sinkender Leistung — eine befriedigende Übereinstimmung beider Reihen. Als besonders gelungen muß das Experiment Nr. 28 gelten, wo die Druckleistung von 90 mm auf 48 mm, also etwa auf die Hälfte abgenommen hatte, und der Sauerstoffverbrauch fast in gleicher Kurve abgefallen ist.

Als Regel darf es aber wohl gelten, daß bei weiterem Sinken der Tätigkeit der Sauerstoffverbrauch unverhältnismäßig hoch bleibt. Wie das zu deuten ist, ist nicht leicht zu sagen; entweder ist es ein prozentual immer stärker zum Vorschein kommender »Ruhestoffwechsel«, wie ihn Weizsäcker[1]) nachgewiesen hat, oder aber es handelt sich um eine wirkliche Ausnützungsverschlechterung der im Sauerstoffverbrauch sich aussprechenden chemischen Energien zur Druckleistung. Eine Entscheidung der Frage ist kaum zu treffen. Wichtig für die beabsichtigten pharmakologischen Experimente ist zunächst nur, daß in der Norm das Herz stets die Tendenz hat, bei stark sinkender Tätigkeit unverhältnismäßig viel Sauerstoff zu verzehren.

Dieser Befund entspricht durchaus dem beim Warmblüterherzen; auch dort kann man bei spontanem Tätigkeitswechsel eine annähernde Proportionalität zwischen O_2-Verbrauch und Tätigkeit beobachten, solange die Tätigkeit nicht zu stark gesunken ist. Bis fast auf die Hälfte läßt sich O_2-Verbrauch und Tätigkeit herabdrücken, ohne daß stärkere Differenzen als 10—20% der Norm zwischen beiden Reihen auftreten. Aber auch da ist es unverkennbar, daß der O_2-Verbrauch schließlich höher bleibt, als die Tätigkeit; deutlich tritt dies ja beim Absterben und bei der Ermüdung hervor.

II. Versuchsreihe.

In dieser sollte die Wirkung von Pulsfrequenzdifferenzen untersucht werden. Die Anordnung war derart, daß abwechselnd 10 bis 15 Minuten lange Tätigkeitsperioden mit langsamer und rascher Pulsfolge einander folgten. Unser Ziel war dabei, nicht etwa nur zu konstatieren, wie ganz allgemein der O_2-Verbrauch mit höherer Frequenz zu einem Maximum ansteigt, uns lag vielmehr daran, zu erfahren, ob die drei Faktoren: O_2-Verbrauch, Frequenz und Pulsdruck in ähnlich enger Weise mit einander verbunden sind wie am Warmblüterherzen.

In drei Versuchen ergab sich gut übereinstimmend — nur in einem Versuche wurde am Schlusse eine Ausnahme beobachtet —, daß die Verhältnisse hier ähnlich liegen wie am Warmblüterherzen: der O_2-Verbrauch steht weder zu der Frequenz allein, noch zur Größe des einzelnen Pulsdrucks in Proportion, wohl aber zur Druckleistung, d. h. zur Summe der in der Zeiteinheit geleisteten Drucke.

Dabei gehen die absoluten O_2-Zahlen ganz andere Wege, als etwa die Pulsfrequenz; sie sinken, wie auch sonst, von einer be-

1) Weizsäcker, Pflügers Archiv Bd. 148, S. 525, 1912.

trächtlichen Höhe am Anfang mehr oder weniger schnell und gleichmäßig ab — als Folge der rasch einsetzenden Erschöpfung.

Dieses Ergebnis stimmt also ebenfalls mit den Beobachtungen am Warmblüterherzen[1]) überein; zwar konnte dort nicht so systematisch die Pulsfrequenz geändert werden, weil eine dauernde elektrische Reizung nur von den wenigsten Herzen ertragen wird, aber während längerer Beobachtungsreihen kamen doch öfters größere spontane Frequenzänderungen vor, so daß diese Frage sich auch für das normal schlagende Herz beantworten ließ.

Nach Beginn unserer Untersuchungen erschienen Experimente Weizsäckers[2]), die sich auch mit dem Einfluß der Frequenz auf den Sauerstoffverbrauch beschäftigten; er fand bis zu Frequenzen von etwa 40 pro 1 Minute ein beinahe proportionales Ansteigen von Arbeit und Sauerstoffverbrauch, bei Frequenzen von 40—80 aber nur noch eine geringe Änderung des O_2-Verbrauchs wie der Arbeit und bei höheren Frequenzen (bis 225 pro 1 Minute) rasche Abnahme aller Faktoren.

Ohne auf die Frage eingehen zu wollen, ob auch bei Messung der Druckleistung dieselbe Erscheinung bei ganz hohen Frequenzen einträte, wofür uns die nötige Erfahrung fehlt — für unsere Fragestellung genügten die Frequenzen bis 57 pro 1 Minute —, so möchten wir doch einige kritische Bedenken gegen die Methode der Arbeitsmessung in Weizsäckers Untersuchung geltend machen. Weizsäcker benutzte als Maß der Tätigkeit auxotonische Zuckungen am Quecksilbermanometer. Bei ganz langsamer Frequenz wird ja zweifellos der erhaltene Ausschlag ein ziemlich genaues Maß der äußeren Arbeit sein, die das Herz leistet, wenn auch der in Rechnung zu setzende Betrag der Reibungsarbeit unbestimmbar bleibt[3]). Aber bei größeren Frequenzen wird man nicht mehr erwarten dürfen, die Ausschläge des Manometers mit den vom Herzen geleisteten Arbeitsquanten identifizieren zu dürfen; muß man doch bedenken, daß die Eigenschwingungszahl des Hg-Manometers = 1 ist, d. h. in 1 Sekunde tritt eine Eigenschwingung ein. Wenn also die Pulsfrequenz in die Nähe von 60 pro Minute kommt, so ist zu erwarten, daß sich Interferenzen zwischen den Ausschlägen der Herzkontraktion und den Eigenschwingungen des Manometers bilden, die nicht nur eine Tätigkeitsmessung unmöglich machen, sondern auch das Herz unter mechanische Bedingungen bringen, die nicht mehr zu überblicken sind. Wird die Frequenz noch weiter gesteigert, so wird — nach den Worten Franks[4]) — das Quecksilbermanometer die wahren Druckschwankungen nur noch »andeuten«; denn wie für die Registrierung des Blutdrucks, so gilt dies

1) Rohde, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 68, 1912.
2) Weizsäcker, Pflügers Arch. Bd. 148, 1912, S. 535.
3) Vgl. O. Frank.
4) O. Frank, Zeitschr. f. Biologie.

natürlich auch für die Registrierung der Druckschwankungen und Volumschwankungen der Herzkontraktionen.

Wir sind danach also der Meinung, daß sich die Wirkung höherer Pulsfrequenzen auf die Arbeit sowohl als auch auf den O_2-Versuch nicht einwandfrei mit einem Instrument so geringer Eigenschwingung studieren läßt, wie es das Quecksilbermanometer ist.

Wirkung von Zyankali.

Nachdem so nachgewiesen war, daß für den O_2-Verbrauch bei isometrischen Kontraktionen des Froschherzens ähnliche Gesetze gelten, wie für das Warmblüterherz, konnte an die Analyse der Zyankaliwirkung gegangen werden. Die Resultate sind nun einheitlich ausgefallen: Auf mittlere Dosen Zyankali sinkt der O_2-Verbrauch stärker als die Druckleistung der isometrischen Konzentraktionen, so daß bei der Berechnung für den Millimeter Druckleistung weniger O_2 verbraucht wird, als in der Norm.

Wie man aus den in Form einer Tabelle mitgeteilten Versuchsbeispielen im Anhang ersieht, haben wir nicht so viel KCN zugesetzt, daß der Sauerstoffverbrauch sofort ganz auf Null herabsank; er verringerte sich vielmehr stufenweise. Denselben stufenweisen Abfall — nur eben etwas langsamer — zeigt in allen Versuchen auch die Tätigkeit. Ob dieser Unterschied gegenüber den Versuchen Weizsäckers, in denen z. B. gar keine Beeinflussung der Tätigkeitsgröße beobachtet wurde, trotzdem der Sauerstoffverbrauch bis auf 36 % der Norm gesunken war, auf Rechnung der Ringerlösung zu setzen ist, oder andere Gründe hat, sei dahingestellt.

Die interessante Beobachtung Weizsäckers, daß nachträglich kein Nachholen der verminderten O_2-Zehrung durch einen vermehrten Verbrauch stattfände, können wir, soweit es unsere Methodik erlaubt, auch bestätigen. Allerdings geben unsere Versuche keine einwandfreien Daten, da der O_2-Verbrauch in den ersten 5 Minuten nach Ausspülung des Giftes nicht gemessen wurde und gerade in dieser Zeit ein eventuelles Nachholen zu erwarten wäre.

Dies Resultat entspricht also im wesentlichen durchaus den Befunden Weizsäckers am Froschherzen und steht in striktem Gegensatz zu den Beobachtungen am Warmblüterherzen. Auf die eingangs gestellte Frage kann somit eine klare Antwort gegeben werden: die paradoxe Wirkung des Zyankali am Warmblüterherzen, die Tätigkeit stärker zu lähmen als die Sauerstoffaufnahme, ist sicher kein Resultat der speziellen Methodik, denn das Kaltblüterherz zeigt bei der Untersuchung unter denkbar ähnlichen Verhältnissen dieselbe Reaktion auf

Zyankali wie der Skelettmuskel (Geppert); das abweichende Verhalten des Warmblüterherzens muß vielmehr die Folge von energetischen Verhältnissen sein, die dem Warmblüterherzen eigentümlich sind. Welcher Art diese sind, muß Aufgabe weiterer Untersuchungen sein.

Auf die Deutung dieser Zyankaliwirkung am Froschherzen wollen wir hier nicht näher eingehen; es mag nur erwähnt werden, daß wir mit der Zyankaliwirkung die Wirkung plötzlicher Sauerstoffentziehung verglichen haben — von dem Gedanken ausgehend, daß eine Analogie zwischen beiden Zuständen, wie sie heute wohl allgemein auf Grund der Geppertschen Versuche angenommen wird, an diesem Objekt ganz besonders gut untersucht werden könnte. Wir haben in zwei Versuchen geprüft, wie der Ersatz der zirkulierenden Luft durch Stickstoff, den wir einige Minuten durch den Apparat und die Ringerlösung streichen ließen, auf die Tätigkeit des Herzens wirkt. Es hat sich ergeben, was zu erwarten war: die Tätigkeit sank zwar fast sofort, aber nur langsam, so daß erst nach 25 bis 30 Minuten von einem Erlöschen der Druckleistung gesprochen werden konnte. Daraus ergibt sich, daß die Cyankalivergiftung durchaus einer einfachen Behinderung der O_2-Aufnahme gleicht, daß man also nicht gezwungen ist, besondere Wirkungen des Zyankali auf den Energiewechsel — etwa eine Verbesserung des Wirkungsgrades der Muskelmaschine — anzunehmen.

Zusammenfassung.

1. Es wird ein Apparat beschrieben, der es erlaubt, am Froschherzen den Sauerstoffverbrauch fortlaufend zu bestimmen und ihn mit der gleichzeitig gemessenen Druckleistung isometrischer Kontraktionen zu vergleichen.

2. In der Norm ist der Gaswechsel des Froschherzens durchaus ähnlich dem des Wärmblüterherzens; denn die Druckleistung isometrischer Kontraktionen steht in gewissen Grenzen zum Sauerstoffverbrauch in einer annähernd einfachen Proportionalität, und zwar: a) bei spontaner Abnahme der Druckhöhen, b) bei wechselnden Pulsfrequenzen.

3. Die Zyankaliwirkung äußert sich in einer stärkeren Abnahme des Sauerstoffverbrauchs, als der Abnahme der Druckleistung entspricht, also gerade umgekehrt wie beim Warmblüterherzen. Bei der Vergleichbarkeit der angewendeten Methoden ist daraus zu schließen, daß neben den oben bezeichneten Ähnlichkeiten doch prinzipielle Differenzen zwischen dem Energiewechsel des Frosch- und des Warmblüterherzens bestehen.

Die Arbeit wurde unter Leitung des im Juni 1915 verstorbenen Privatdozent Dr. Erwin Rohde in der zweiten Hälfte des Jahres 1912 und im Jahre 1913 ausgeführt. Die Idee zur Konstruktion des Apparates stammt von ihm; an der Ausgestaltung durfte ich teilnehmen. Bei den Versuchen selbst half Rohde unermüdlich die Schwierigkeiten zu überwinden. Ich bewahre ihm tief empfundene Dankbarkeit.

Rohde hatte vor, die Methodik noch weiter auszubauen und den Apparat einfacher zur Handhabung zu gestalten. Auch hoffte er, mit Hilfe des weiter vervollkommneten Apparates nicht nur isometrische und isotonische, sondern auch auxotonische Zuckungen messen zu können.

In der hier geschilderten und von mir benutzten Form demonstrierte Rohde den Apparat auf dem Physiologenkongreß in Groningen im Jahre 1913.

Anhang: Versuchsbeispiele.

I. Versuchsreihe.

Sauerstoffverbrauch bei spontaner Abnahme der Druckleistung, gleiche Pulsfrequenz.

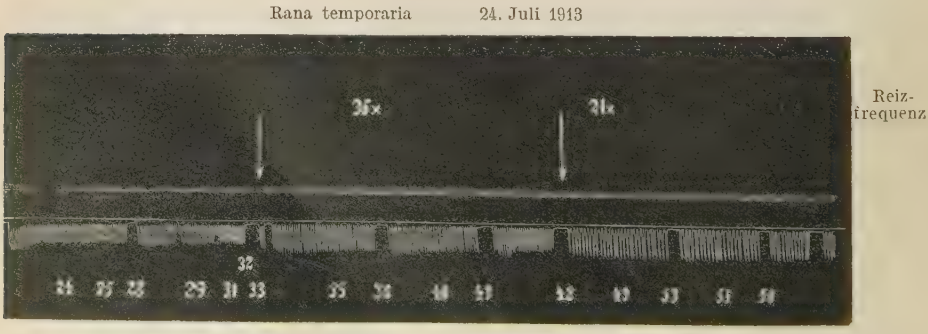
Nr.	Zeit	Zahl der Reize	O_2-Verbrauch	Druckleistung in mm	O_2-Verbrauch zu Spannung
28	6,15—6,25	220	160	90	808
	6,20—6,30	220	205	85	1096
	6,35—6,45	220	140	73	871
	6,45—6,55	220	135	66	929
	6,55—7,05	220	105	57	837
	7,05—7,15	220	110	48	1042
29	5,45—5,55	220	240	120	909
	5,55—6,05	220	220	102	980
	6,05—6,15	220	245	98	1136
	6,15—6,25	220	170	95	814
	6,25—6,35	220	180	95	862
	6,35—6,45	220	165	91	824
	(6,55—7,05	220	140	69	922)
	(7,05—7,15	220	60	29	940)
27	5,30—5,40	220	140	90	707
	5,40—5,50	220	160	80	905
	5,50—5,60	220	170	75	1030
	6,00—6,10	220	155	75	901
	6,10—6,20	220	190	68	1270
	6,20—6,30	220	180	52	1573
	6,30—6,40	220	135	25	2455
	6,40—6,50	220	40	6	3030
	6,50—6,60	220	0	0	0

II. Versuchsreihe.

Sauerstoffverbrauch und Druckleistung bei wechselnder Pulsfrequenz.

Nr.	Zeit	Zahl der Reize	O_2-Verbrauch	Druckleistung in mm	O_2-Verbrauch zu Spannung
38	5,12—5,27	570	425	93	798
	5,27—5,42	315	225	88	816
	5,42—5,57	720	250	54,5	636
	5,57—6,12	315	200	80	789
40	5,48—6,03	525	470	95	917
	6,03—6,18	360	310	85	1005
	6,18—6,33	855	345	45	902
	6,33—6,48	540	305	67,5	858
	6,48—7,03	315	270	77,5	1095
37	6,58½—7,08½	220	165	95	789
	7,10—7,20	400	140	50	700
	(7,20—7,45	550	370	50	1341)

Kurve zu Nr. 40. Künstliche Frequenzänderungen.

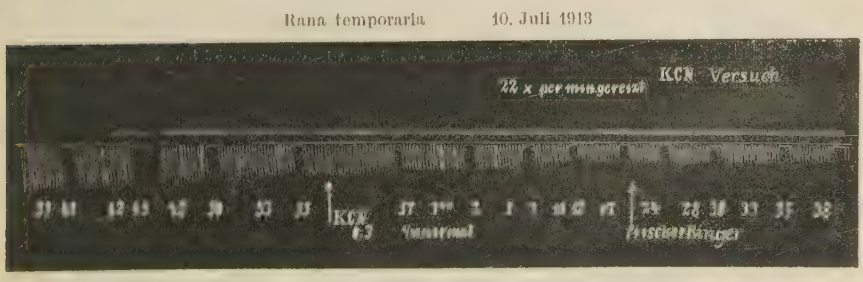


Kurve zu Nr. 40. Änderung der Frequenz durch das Metronom.

III. Versuchsreihe.

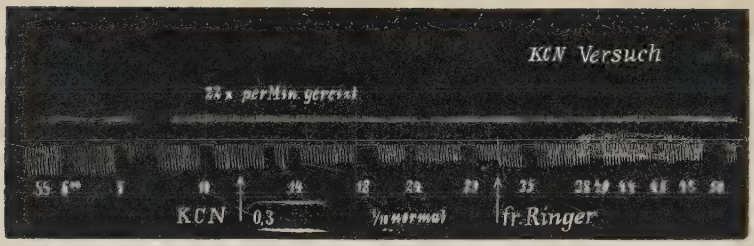
Zyankalivergiftung.

Nr.	Zeit		Zahl der Reize	O_2-Verbrauch	Druck-leistung in mm	O_2-Verbrauch zu Spannung
30		5,27—5,37	220	225	114	897
		5,37—5,47	220	200	104	874
	KCN-Periode	5,49½—5,59½	220	60	72	378
		5,59½—6,09½	220	40	54	336
		6,09½—6,14½	220	35	46	345
		6,18—6,28	220	80	32	1106
		6,28—6,38	220	65	30	985
		6,38—6,48	220	60	24	1136
31		6,15—6,25	230	145	62	1016
		6,25—6,35	230	95	55	751
		6,35—6,45	230	115	52	962
	KCN-Periode	6,50—7,00	230	60	34	767
		6,55—7,05	230	35	39	524
		7,00—7,10	230	15	27	246
		7,16—7,26	230	90	35	1101
32		6,40—6,55	330	345	110	938
	KCN-Periode	6,57—7,07	220	85	76	508
		7,02—7,12	220	40	67	272
		7,07—7,17	220	45	56	365
		7,25—7,40	330	170	52,5	970
34		5,55—6,10	330	310	85	1084
	KCN-Periode	6,14—6,24	220	60	55	496
		6,19—6,29	220	25	51	223
		6,35—6,50	330	245	60	1220



Kurve zu Nr. 32. KCN-Versuche.

Rana temporaria 14. Juli 1913



Kurve zu Nr. 34. KCN-Versuche.

Lebenslauf.

Am 27. Januar 1890, als Sohn des Kaufmanns Berthold Bodenheimer in Darmstadt (Hessen) geboren, besuchte ich bis zum Jahre 1908 dort das neue Gymnasium, wo ich das Reifezeugnis erhielt. Mit Ausnahme des III., das ich in Zürich, und des IV. Semesters, das ich in München verbrachte, studierte ich in Heidelberg. Im Juli 1910 legte ich dort die medizinische Vorprüfung und im Frühjahr 1913 das medizinische Staatsexamen ab.

Wilhelm Bodenheimer.

Druck von Breitkopf & Härtel in Leipzig.